

VERISUONISAIRAUKSIEN RISKITEKIJÄT NORMAALIPAINEISESSA
HYDROKEFALIASSA
IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS AND RISK
FACTORS OF VASCULAR DISEASES

Timo Niskasaari

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Neurokirurgia

Toukokuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

NISKASAARI, TIMO: Verisuonisairauksien riskitekijät normaalipaineisessa hydrokefaliassa

Opinnäytetutkielma, 21 sivua

Tutkielman ohjaaja: dosentti Ville Leinonen

Toukokuu 2013

Avainsanat: NPH, iNPH, hypertensio, diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, riskitekijät

Yleisin hydrokefaalisen dementian muoto on normaalipaineinen hydrokefalus (NPH). NPH:n tyypioireiden ajatellaan johtuvan laajentuneiden aivokammioiden aiheuttamasta verenkierron huonontumisesta kammioita reunustavassa aivokudoksessa. Noin puolessa NPH-tapauksista voidaan osoittaa sairaudelle altistava tekijä, yleisesti aivovamma tai luskinkalvonalainen verenvuoto. Puolessa tapauksista selkeästi altistavaa tekijää ei löydy. Tätä sairauden tyyppiä kutsutaan nimellä idiopaattinen normaalipaineinen hydrokefalus (iNPH). Tyypillisiä hydrokefaalisen dementian oireita ovat kävelyvaikeudet, kognitiivisen toimintakyvyn heikkeneminen, ja virtsanpidätysvaikeudet.

Työn tavoitteena oli selvittää, liittyvätkö sydän- ja verisuonitautien riskitekijät idiopaattisen NPH:n syntymiseen.

Työssä käytettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) vuodesta 1991 lähtien ylläpitämää NPH-potilaiden rekisteriä. Työhön valikoitui 418 rekisterin potilasta, joita ristiintaulukoitiin kohonneen verenpaineen, diabeteksen, sepelvaltimotaudin, eteisvärinän, sydämen vajaatoiminnan sekä painoindeksin mukaan. Saadut tulokset tukevat aiempia tutkimuksia, joissa on todettu kohonneen verenpaineen ja diabeteksen olevan yleisempiä iNPH:ssa kuin verrokeilla.

Tämän työn potilaiden sairastavuustiedot on koottu ainoastaan KYS:n sairauskertomustiedoista. Kansaneläkelaitoksen lääketietokanta yhdessä ikä- ja sukupuolivakioitujen verrokien kanssa voisi tarkentaa ja varmentaa tässä työssä esitettyjä sairastavuustietoja.

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Faculty of Health Sciences [Abstract]

School of Medicine

Medicine

NISKASAARI, TIMO: Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus And Risk Factors Of Vascular Diseases

Thesis, 21 pages

Tutor: Ville Leinonen, adjunct professor

May 2013

Avainsanat: NPH, iNPH, hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, risk factors

The most common form of hydrocephalic dementia is normal pressure hydrocephalus (NPH). The typical syndroms of NPH are considered to be caused by decreased blood flow in brain tissue surrounding cerebral ventricles. In approximately half of the cases the aetiology, usually brain trauma or subarachnoidal hemorrhage can be pointed out. In half of cases an exposing factor cannot be found. This form of the disease is called idiopathic hydrocephalus (iNPH). Typical symptoms of hydrocephalic dementia include gait disturbance, cognitive impairment and urinary incontinence.

The aim of this thesis was to find out whether cardiovascular risk factors are connected to the idiopathic NPH.

Kuopio University Hospital (KUH) has maintained an NPH-registry since 1991. From this registry 418 patients were selected to the study. Patients were cross-tabulated in relation to hypertension, diabetes, coronary artery disease, atrial fibrillation, heart insufficiency and body mass index. The results support earlier studies in which hypertension and diabetes were found to be more prevalent in patients with iNPH than controls.

The prevalence of cardiovascular diseases in NPH-registry patients have been obtained from KUH patient files. To define and clarify the prevalences in future studies, the records of Social Insurance Institution of Finland with age and gender matched control population could be used.

SISÄLLYS

1	Johdanto	5
1.1	Työn tarkoitus	5
2	Teoreettinen tausta	6
2.1	Normaalipaineinen hydrokefalus	6
2.2	Sydän- ja verisuonisairaudet	7
2.2.1	Ateroskleroosi	7
2.2.2	Sepelvaltimotauti.....	7
2.2.3	Aivoverenkierron häiriöt.....	9
2.2.4	Verenpainetauti	11
2.3	Sydän- ja verisuonisairaudet ja iNPH.....	11
3	Aineisto ja menetelmät.....	14
4	Tulokset	15
5	Pohdinta.....	17
	LÄHTEET	18

1 Johdanto

Yleisin hydrokefaalisen dementian muoto on normaalipaineinen hydrokefalus (NPH). NPH:n tyypioireiden ajatellaan johtuvan laajentuneiden aivokammioiden aiheuttamasta verenkierron huonontumisesta kammioita reunustavassa aivokudoksessa (Savolainen ym. 2010). Noin puolessa NPH-tapauksista voidaan osoittaa sairaudelle altistava tekijä, yleisesti aivovamma tai lukinkalvonalainen verenvuoto. Puolessa tapauksista selkeästi altistavaa tekijää ei löydy. Tätä sairauden tyyppiä kutsutaan nimellä idiopaattinen hydrokefalus (iNPH) (Relkin ym. 2005). Tyypillisiä hydrokefaalisen dementian oireita ovat kävelyvaikeudet, kognitiivisen toimintakyvyn heikkeneminen ja virtsanpidätysvaikeudet.

NPH:sta on vähän epidemiologista tietoa. Suomessa uusia tapauksia löytyy vuodessa noin 5 / 100 000. Määrä lisääntyy tulevaisuudessa väestön ikääntymisen ja diagnostiikan kehittymisen myötä. Sairastuneista miehiä on hieman enemmän kuin naisia. Idiopaattisen NPH:n alkamisajankohta on tavallisimmin viiden- ja kuudenkymmenen ikävuoden välissä. Myös idiopaattisen NPH-taudin patofysiologia ja neuropatologia tunnetaan huonosti (Savolainen ym. 2010).

Kuopion yliopistollisen sairaalan NPH-rekisteri on koonnut vuodesta 1991 tietoja itäsuomalaisista NPH-potilaista. Noin puolella potilaista on todettu idiopaattinen NPH.

Sydän- ja verisuonisairaudet ovat merkittävä tautiryhmä ikääntyvän väestön keskuudessa. Näiden sairauksien riskitekijöiden vaikutusta NPH-tautiin on tutkittu vain vähän.

1.1 Työn tarkoitus

Työn tarkoituksena on kartoittaa sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden yleisyys Kuopion yliopistollisen sairaalan NPH-rekisterin potilaiden keskuudessa. Pyrkimyksenä on selvittää, ovatko sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät myötävaikuttavina tekijöinä idiopaattiseen hydrokefaluksen syntymiseen.

2 Teoreettinen tausta

2.1 Normaalipaineinen hydrokefalus

Uusia hydrokefaalisen dementian tapauksia tavataan Suomessa vuosittain noin viisi sataa-tuhatta asukasta kohti, kyseessä on siis melko harvinainen muistisairaus (Savolainen ym. 2010). Yleisin hydrokefaalisen dementian muoto on normaalipaineinen hydrokefalus (NPH). NPH:n oirekuvaan kuuluu ns. oiretriadi: kävelyvaikeudet, kognitiiviset häiriöt ja virtsankarkailu. Potilailla ei kuitenkaan aina esiinny kaikkia oireita (Relkin ym. 2005). Oireiden ajatellaan johtuvan laajentuneiden aivokammioiden aiheuttamasta verenkierron huonontumisesta kammioita reunustavassa aivokudoksessa (Savolainen ym. 2010). Lisäksi aivoja kuvantamalla voidaan todeta aivokammioiden laajentumista (Relkin ym. 2005). Tarvittaessa diagnoosia voidaan tarkentaa vuorokauden mittaisella kallonsisäisen paineen mittauksella (Savolainen ym. 2002, Leinonen ym. 2010).

Noin puolessa NPH-tapauksista voidaan osoittaa sairaudelle altistava tekijä, yleisesti aivovamma tai lukinkalvonalainen verenvuoto. Puolessa tapauksista selkeästi altistavaa ulkoista tekijää ei löydy. Tätä sairauden tyyppiä kutsutaan nimellä idiopaattinen hydrokefalus (iNPH) (Relkin ym. 2005). Sekä NPH:n että iNPH:n oireita voidaan lievittää aivo-selkäydinnestesuntilla. Hoidon teho vaihtelee potilaiden välillä (Bergsneider ym. 2005), mutta keskimäärin 80 % potilaista hyötyy sunttihoidosta (Savolainen ym. 2010). Idiopaattisen NPH:n diagnosointia vaikeuttaa vähäinen tietämys taudin molekyylibiologiasta, patofysiologiasta ja neuropatologiasta, sekä mahdollinen aivojen patologinen samankaltaisuus Alzheimerin taudin kanssa. Näitä samankaltaisuuksia ovat muun muassa vaskulaaridegeneraatioon liittyvät muutokset sekä β -amyloidi- tai tau-proteiinien kertymät (Savolainen ym. 2010, Leinonen ym. 2012). Idiopaattisen NPH:n diagnostisina menetelminä käytetään lähinnä likvorin dreenausta, kallonsisäisen paineen ja erityisesti aivojen painekäyrän B-aaltojen määrän rekisteröintiä, kuvantamismenetelmiä ja sisternografiaa (Savolainen ym. 2010). Idiopaattisen iNPH:n ennuste on parempi kuin toisen aivoja spesifisti rappeuttavan sairauden, Alzheimerin taudin (Savolainen ym. 2010). Tämän vuoksi ja sunttihoidon tehokkuudesta johtuen iNPH-tapauksien tunnistaminen ja erottaminen muista muistisairauksista olisi erittäin tärkeää. Tämä on johtanut kiinnostukseen taudin molekyyli- ja patobiologiasta.

2.2 Sydän- ja verisuonisairaudet

Sydän- ja verisuonisairauksiin kuuluu laaja joukko verenkiertoelimistön sairauksia. Tähän työhön on sisällytetty yleisimmät ei-rakenteelliset sydän- ja verisuonisairaudet: sepelvaltimotauti, kohonnut verenpaine ja aivoverenkierron häiriöt (aivoinfarkti, aivoverenvuoto, subaraknoidaalivuoto). Sydämen rytmihäiriöt, läppäviat, tulehdukselliset sydänsairaudet, synnynnäiset sydänsairaudet sekä sydän- ja verenkiertoelimistön kasvaimet on jätetty työn ulkopuolelle.

2.2.1 Ateroskleroosi

Lähes kaikkien sydän- ja verisuonitautien taustavaikuttajana on ateroskleroosi, tautiprosessi jossa, valtimoiden seinämiin kehittyy rasvakertymiä, tulehdussoluja ja arpikudosta. Suurimmalla osalla sydän- ja verisuonitautia sairastavia henkilöitä voidaan todeta valtimoiden ateroskleroosi. Tyypillisesti ateroskleroosia kehittyy useamman elimen valtimoihin sekä suuriin ja pieniin valtimoihin, joskin ateroskleroottisten muutosten määrä voi olla toisissa valtimoissa suurempi kuin toisissa (American Heart Association, 2011).

Ateroskleroosin synnylle on edellytyksenä LDL-kolesterolin fysiologisen pitoisuuden (1–1,5 mmol/l) ylittävä määrä. Ateroskleroottisen prosessin alkuvaiheessa LDL-kolesterolihiukkaset kiinnittyvät valtimon sisäkalvoon, intimaan, joutuvat sen solujen puolustusmekanismien kohteeksi ja muuttuvat aterogeenisiksi (= ateroomia tuottaviksi). Intimassa sijaitsevat makrofagit fagosytoivat aterogeeniset LDL-hiukkaset ja muuttuvat kolesterolia täynnä oleviksi vaahtosoluiksi. Intimaan kulkeutuneet HDL-kolesterolihiukkaset pyrkivät poistamaan vaahtosoluista kolesterolia ja palauttamaan sitä takaisin verenkiertoon. Lopulta vaahtosolut kuolevat, jolloin niiden sisältämä kolesterolia kertyy intiman pohjakerrokseen muodostaen aterooman jonka ydintä peittää ohut ja hauras kollageenikatoto. Katon repeäminen käynnistää ateroskleroosin loppuvaiheen, paikallisen trombin syntymisen valtimoon (Heikkilä ym. 2008).

2.2.2 Sepelvaltimotauti

Sepelvaltimotaudilla tarkoitetaan sydänlihasta verisuonittavien sepelvaltimoiden oireita aiheuttavaa ateroskleroottista ahtautumista (Heikkilä ym. 2008). Sepelvaltimotauti luokitellaan valtimoiden lumenin ahtautumisasteen mukaan ja taudin oireisto riippuu ahtaumien lukumäärästä sekä vaikeusasteesta. Tyypillisesti alle 50 %:n ahtaumat eivät oireile. Kun ahtauma ylittää 75 % lumenin poikkipinta-alasta, sydämen verensaanti häiriintyy

merkittävästi ja oireita ilmenee rasituksen aikana. Yli 90 %:n ahtaumassa oireita tulee myös levossa (Mäkinen ym, 2012).

Tärkeimmät sepelvaltimotaudin riskitekijät ovat dyslipidemiat, kohonnut verenpaine, tupakointi, diabetes ja ylipaino. Jopa 90 %:lla sepelvaltimotautia sairastavista henkilöistä on ainakin yksi edellä mainittu riskitekijä (Greenland ym. 2003).

Suuren kokonaiskolesterolipitoisuuden ja erityisesti suuren LDL-kolesterolin pitoisuudella on keskeinen merkitys sepelvaltimotaudin synnyssä. Lipidiaineenvaihdunnan muillakin komponenteilla, esimerkiksi pienellä HDL- ja suurella triglyseridipitoisuudella, on merkityksensä, mutta niiden suhteellinen vaikutus on pienempi kuin LDL-pitoisuuden (Heikkilä ym, 2008). Tason 2,6 mmol / l ylittävää LDL-kolesterolitasoa pidetään ateroskleroosia aiheuttavana (Lloyd-Jones ym, 1999). Populaatiotutkimuksissa on todettu korkean LDL-tason omaavien potilaiden sairastuvan useammin sepelvaltimotautiin (McGill, 1968, Keys ym, 1984). Myös varhaisaikuisuuden korkean LDL-pitoisuuden on todettu ennustavan sepelvaltimotaudin kehittymistä myöhemmällä iällä (Klag ym., 1993, Stamler ym., 2000). Nykyisten suositusten mukaan LDL-kolesterolin määrän alentaminen onkin ensisijainen toimenpide sepelvaltimotaudin ehkäisyssä (3rd report of NCEP, 2002).

Kohonneen verenpaineen vaikutus sepelvaltimotaudin kehittymisen vaaraan perustuu pääasiassa sepelvaltimoiden ateroskleroosia kiihdyttävään vaikutukseen. Hypertensio vaikuttaa myös sydänlihaksen kuormitukseen ja aiheuttaa sepelvaltimoverenkierron muutoksia (Heikkilä ym. 2008).

Seitsemän maata kattavassa kahdenkymmenen viiden vuoden kohorttiseurantatutkimuksessa todettiin kohonneen verenpaineen olevan vahvasti yhteydessä sepelvaltimotautikuolleisuuteen. Systolisen verenpaineen ylittäessä 140 mmHg ja/tai diastolisen ylittäessä 90 mmHg kasvoi suhteellinen arvioitu sepelvaltimotautikuoleman riski 1,77-kertaiseksi. Systolisen verenpaineen ylittäessä 160 mmHg ja/tai diastolisen ylittäessä 95 mmHg riski kasvoi 2,13-kertaiseksi (van den Hoogen ym, 2000).

Tupakointi kiihdyttää ateroskleroosin kehittymistä, joskin sen mekanismit ovat huonosti tunnettuja. Tupakansavun häkäpitoisuudella ajatellaan olevan tärkeä merkitys, mutta myös muiden savun sisältämien komponenttien tiedetään olevan merkityksellisiä. Tupakointi

lisää tromboosialttiutta ja verihiutaleiden aggregoitumista. Tämä saattaa selittää, miksi tupakointi lisää äkillisten sepelvaltimotautitapahtumien riskiä (Heikkilä ym. 2008). Iso-Britanniassa tehdyssä 50 vuotta kestäneessä tutkimuksessa todettiin tupakoivilla olevan suurempi todennäköisyys menehtyä iskeemiseen sydänsairauteen kuin tupakoimattomalla (Doll ym., 2004).

Diabetekseen on pitkään tiedetty liittyvän ateroskleroottisten komplikaatioiden vaara. Aiemmin diabeteksen esiintyvyys ei ollut kovin suurta, ja siksi komplikaatioiden kansanterveydellistä vaikutusta pidettiin vähäisempänä. Viime vuosikymmenten aikana diabeteksen esiintyvyys on kautta maailman lisääntynyt merkittävästi. Myös tieto diabeteksen valtimotauteja aiheuttavista vaikutuksista on kasvanut.

Vaikka tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen patogeneesi ja kehitystapa eroavat toisistaan, liittyy molempiin sairauksiin sepelvaltimotaudin ja muiden ateroskleroottisten komplikaatioiden ilmenemistä (Fox ym. 2004). Vuonna 2009 erityiskorvattaviin lääkkeisiin diabeteksen vuoksi oikeutettuja 65 vuotta täyttäneitä oli 11,6 % koko vastaavanikäisestä väestöstä (THL, 2009).

Ylipainon määrittelyyn käytetään painoindeksiä (BMI, body mass index). BMI lasketaan jakamalla henkilön paino (kg) hänen pituutensa (m) neliöllä. Ylipainoiseksi katsotaan henkilö, jonka BMI on $25\text{--}30\text{ kg/m}^2$, ja lihavaksi henkilö jonka BMI $>30\text{ kg/m}^2$. Ylipainon on todettu lisäävän sepelvaltimotaudin riskiä miehillä 21 % ja naisilla 20 %. Lihavuus lisää sepelvaltimotaudin riskiä miehillä 46 % ja naisilla 64 % (Wilson ym. 2002).

2.2.3 Aivoverenkierron häiriöt

Aivoverenkierron häiriöillä tarkoitetaan kahta erilaista tilaa: joko paikallista aivokudoksen iskemiaa tai paikallista aivovaltimon verenvuotoa. Iskeemiset aivoverenkiertohäiriöt jaetaan edelleen ohimenevään iskeemiseen kohtaukseen (TIA) ja aivoinfarktiin. Aivovaltimovuodot jaetaan aivokudokseen tapahtuvaan vuotoon (aivoverenvuoto) ja lukinkalvon alaiseen tilaan tapahtuvaan vuotoon (subaraknoidaalivuoto, SAV).

TIA-kohtaus on ohimenevä aivoverenkierron häiriö, joka voi olla merkki pienestä paikallisesta aivoinfarktista, varsinkin jos oireet kestävät pidempään kuin tunnin. TIA-kohtaus on

itsenäinen riskitekijä aivoinfarktille. 30–40 % TIA-kohtauksen saaneista potilaista sairastaa aivoinfarktin seuraavan viiden vuoden kuluessa (Kaste ym. 2010). TIA-kohtauksen on todettu lisäävän aivoinfarktin riskiä myös lyhyellä aikavälillä. Yhdysvaltalaisutkimuksessa todettiin 10 %:n potilaista saavan aivoinfarktin 90 päivän kuluessa ja 5 %:n 2 päivän kuluessa TIA-kohtauksesta (Johnston ym. 2000).

Korkea verenpaine on merkittävä aivoinfarktin riskitekijä. Verenpaineen noustessa yli 120 / 80mmHg aivoinfarktin riski kaksinkertaistuu. Vastaavasti hypertensiivisten potilaiden verenpaineen alentamisen on todettu johtavan huomattavaan aivoinfarktiriskin vähenemiseen (ACCORD Study Group, 2010).

Sydämen eteisvärinä on erittäin merkittävä aivoinfarktin riskitekijä. Kaikissa ikäryhmissä on todettu eteisvärinän lisäävän aivoinfarktiriskiä jopa viisinkertaiseksi. Arvion mukaan 50–59-vuotiaiden aivoinfarkteista 1,5 % on flimmerin aiheuttamia. 80–89-vuotiaiden ryhmässä vastaava osuus on 23,5 % (Wolf ym. 1991, Wang ym. 2003).

Tupakoinnilla on osoitettu olevan suora yhteys aivoinfarktiin sairastumiseen. Laajat, pitkäaikaiset tutkimusohjelmat, kuten Framingham Heart Study, Honolulu Heart Program sekä Cardiovascular Health Study, ovat riskien mukaan säädetyissä tutkimuksissa havainneet tupakoitsijoiden sairastuvan aivoinfarktiin noin puolet useammin kuin tupakoimattomien (Roger ym. 2011).

Ikävakioiduissa ilmaantuvuustutkimuksissa on todettu diabeteksen lisäävän aivoinfarktin riskiä kaikissa ikäryhmissä. Tyypillisesti diabeetikot sairastavat aivoinfarktin nuorempina. Lisäksi heillä on usein muita riskitekijöitä joista tyypillisimpiä ovat korkea verenpaine ja dyslipidemiat (Ohira ym., 2006).

Hyperkolesterolemian tehokkaan hoidon on todettu vähentävän aivoinfarktien määrää korkean riskin potilailla. Aiheesta tehdyssä laajassa tutkimuksessa todettiin statiinien vähentävän aivoinfarktien määrää 25 % lumeryhmään verrattuna (Collins ym, 2003).

Aivoverenvuotojen merkittävin riskitekijä on kohonnut verenpaine. Hypertension tehokas hoito on ainoa tunnettu ja tehokas keino aivojen sisäisien verenvuotojen ehkäisemiseksi. On todettu, että jo pelkkä systolisen verenpaineen alentaminen vähentää vuotojen mahdol-

lisuutta. Merkittävin subaraknoidaalisten vuotojen vaaratekijä on tupakointi. Sekä tupakoinnin lopettaminen että kohonneen verenpaineen hoito ehkäisee tehokkaasti subaraknoidaalivuotoja. Runsaan alkoholin käytön on todettu lisäävän sekä aivojen sisäisen verenvuodon että SAV:n riskiä (Kaste ym., 2010).

2.2.4 Verenpainetauti

Voimassa oleva Käypä hoito-suositus pitää kohonneen verenpaineen rajana arvoa 140/90 mmHg. Optimaalisen verenpaineen todetaan olevan alle 120/80 mmHg. Kohonneen verenpaineen lääkehoito pyritään aloittamaan jos systolinen painetaso on yli 160 mmHg tai diastolinen yli 100 mmHg. Matalampaa aloitusrajaa (140/90 mmHg) käytetään, jos potilaalla on diabetes, munuaissairaus, kohde-elinvaurioita tai merkittävä sydän- tai verisuonitauti. Hoidon tavoitteena on alentaa systolinen verenpaine alle 140 mmHg:iin ja diastolinen alle 85 mmHg:iin. Edellä mainittuja sairauksia sairastavalla potilaalla tavoitetaso on alhaisempi. Verenpainetautiin on yhdistetty laaja joukko erilaisia riskitekijöitä, muun muassa ikä, etninen tausta, vanhempien hypertensio, geneettiset tekijät, matala koulutustaso, ylipaino, fyysisen aktiivisuuden vähäisyys, tupakointi ja lisääntynyt alkoholin käyttö. Yksi merkittävimmistä kohonneen verenpaineen aiheuttajista on väärät ruokailutottumukset, etenkin liiallinen suolan ja rasvojen (American Heart Association, 2011).

Vuonna 2009 erityiskorvattaviin lääkkeisiin verenpainetaudin vuoksi oikeutettuja 65 vuotta täyttäneitä suomalaisia oli 31,5 % koko 65 vuotta täyttäneestä väestöstä (THL, 2005-2013).

2.3 Sydän- ja verisuonisairaudet ja iNPH

Sydän- ja verisuonisairauksien ja niiden riskitekijöiden yhteyttä idiopaattiseen normaali-paineiseen hydrokefalukseen sekä iNPH:n hoitovasteeseen on tutkittu vähän. Vuonna 2012 kymmenellä menehtyneellä NPH-potilaalla tehdyssä tutkimuksessa todettiin kahdeksalla kymmenestä jokin sydän- tai verisuonitauti tai niiden riskitekijä (Leinonen ym. 2012). Mirzayanin ym. tutkimuksessa 51 sunttipotilaan otoksessa havaittiin myös suurimmalla osalla sydän- ja verisuonisairaus tai niiden riskitekijä: hypertensio 45:lla, diabetes 26:lla, sydänsairaus 30:lla, sydäninfarkti 8:lla, ateroskleroosi 20:lla, TIA 6:lla ja aivoinfarkti tai aivoverenvuoto 6:lla potilaalla. Lisäksi 24:lla potilaalla todettiin hyperkolesterolemia (Mirzayan ym. 2010). Tuoreessa tutkimuksessa on lisäksi havaittu, että hypertension puut-

tuminen oli yksi parempaa kognitiivista suuntivastetta ennustavista tekijöistä (Kazui ym. 2013).

Tässä työssä käytetään samaa Kuopion yliopistollisen sairaalan NPH-rekisteriä kuin yllä mainitussa Leinosen ym. (2012) tutkimuksessa. Aiemmissä tutkimuksissa rekisteristä ei kuitenkaan ole selvitetty sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä iNPH:n suhteen.

**TAULUKKO 1: SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN RISKITEKIJÄT TIIVISTETTYNÄ EDELTÄVÄSTÄ TEKS-
TISTÄ**

Sairaus	SAV	Aivoverenvuoto	Aivoinfarkti	Hypertensio	Sepelvaltimotauti
Riskitekijä			X		
			X		
			X		
			X		X
		X	X		X
		X	X	X	X
			X		X
				X	
	X	X	X		
	X	X	X	X	
<i>Sepelvaltimotauti</i>					
<i>TIA</i>					
<i>Flimmeri</i>					
<i>Dyslipidemia</i>					X
<i>Hypertensio</i>		X	X		X
<i>Tupakointi</i>		X	X	X	X
<i>Diabetes</i>			X		X
<i>Ylipaino</i>				X	X
<i>Ikä</i>	X	X	X		
<i>Liiallinen alkoholi- linkäyttö</i>	X	X	X	X	

3 Aineisto ja menetelmät

Työssä käytettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan neurokirurgian klinikan ylläpitämää NPH-rekisteriä. Rekisteriin on vuodesta 1991 lähtien kerätty NPH:ta sairastavia potilaita. Tähän työhön valittiin vuosien 1991 ja 2010 välillä NPH-diagnoosin saaneet rekisterissä olevat potilaat. Potilaita oli yhteensä 418, joista 210 potilaalla todettiin iNPH ja 208:lla ei todettu iNPH:ta. Potilaiden diagnoosi asetettiin kahdenkymmenenneljän tunnin aivopaineen mittauksella, jonka jälkeen hoitoon soveltuville asennettiin suntti aivopaineen alen-
tamiseksi.

Työhön valikoituneet potilaat ristiintaulukoitiin lopullisen diagnoosin, kohonneen veren-
paineen, diabeteksen, sepelvaltimotaudin, eteisvärinän, sydämen vajaatoiminnan, iän, su-
kupuolen, painon, pituuden ja painoindeksin mukaan.

4 Tulokset

Käytetyssä potilasaineistossa iNPH:ta sairastavilla potilailla verenpainetauti on merkittävästi yleisempi kuin niillä, joilla ei todettu iNPH:ta (48,6 % vs. 26 %). Sairastavuus on myös korkeampi kuin 65 vuotta täyttäneillä suomalaisilla keskimäärin (THL, 2009). (Taulukko 2)

TAULUKKO 2: NPH JA VERENPAINETAUTI

NPH * Verenpainetauti Crosstabulation, p < 0,001			
	Verenpainetauti		Yhteensä
	Ei ole	On	
Ei iNPH	154 74,0%	54 26,0%	208
iNPH	108 51,4%	102 48,6%	210
Yhteensä			418

Diabeteksen sairastavuuden ero iNPH- ja ei iNPH-potilailla on merkittävä (21,9 % vs. 13 %). Myös ero keskimääräiseen 65 vuotta täyttäneiden suomalaisten diabeteksen sairastavuuteen on merkittävä (THL, 2009). (Taulukko 3)

TAULUKKO 3: NPH JA DIABETES

NPH * Diabetes Crosstabulation, p = 0,016			
	Diabetes		Total
	Ei ole	On	
Ei iNPH	181 87,0%	27 13,0%	208
iNPH	164 78,1%	46 21,9%	210
Yhteensä			418

Idiopaattista NPH:ta sairastavat potilaat ovat aineistossa keskimäärin painavampia ja ylipainoisempia kuin ne, joilla ei todettu iNPH:ta.

TAULUKKO 4: NPH JA YLIPAINO

		N	Keskiarvo	Keskihajonta	P
Pituus (cm)	Ei iNPH	165	165,27	8,939	0,305
	iNPH	179	164,30	8,576	
Paino (kg)	Ei iNPH	166	71,38	12,303	0,007
	iNPH	179	75,42	15,290	
BMI	Ei iNPH	163	26,2251	3,81143	<0,001
	iNPH	179	27,9112	4,87638	

Idiopaattista NPH:ta sairastavista potilaista myös sepelvaltimotautia sairasti 17,6 %, ei iNPH-potilaista 22,1 %. Tämän tilaston osalta p = 0,25, joten tulos ei ole tilastollisesti merkittävä.

Sydämen eteisvärinän suhteen prosentuaalinen sairastavuus oli sekä iNPH:ta että ei iNPH-potilailla 4,8 % (p=0,98).

Sydämen vajaatoiminnan suhteen tilastollista merkittävyyttä ei myöskään syntynyt (iNPH-potilaista 8,6 %, ei iNPH-potilaista 9,1 %, $p=0,84$).

Iän suhteen tilastollista eroa ei syntynyt. Idiopaattista NPH:ta sairastavien keski-ikä oli diagnoosihetkellä 71,4 vuotta (keskihajonta 6,9 vuotta), ei iNPH:ssa taas 70,8 vuotta (keskihajonta 9,3). $P = 0,458$.

Sukupuolen suhteen naisia oli idiopaattista NPH:ta sairastavista 56,2 % ja miehiä 43,8 %. $P = 0,063$, joten todellisuudessa sukupuolten suhde lieenee tasaisempi.

5 Pohdinta

Työssä ilmeni että idiopaattista NPH:ta sairastavilla Kuopion yliopiston neurokirurgian NPH-rekisterin potilailla verenpainetauti, diabetes ja ylipaino ovat yleisempiä kuin niillä, joilla ei todettu iNPH:ta, sekä 65-vuotiaalla suomalaisväestöllä keskimäärin. Hypertensiota voidaan pitää merkittävänä iNPH:n riskitekijänä, se on idiopaattista NPH:ta sairastavilla yli 2,5 kertaa yleisempi kuin ei iNPH-potilailla. Myös diabetes on iNPH:lle altistava tekijä, joskaan ei niin selkeästi kuin kohonnut verenpaine.

Monimuuttujamallissa, jossa on otettu huomioon ikä, pituus, paino, painoindeksi sekä kohonnut verenpaine, ei BMI ole iNPH:ta selittävä tekijä.

Työn tulokset tukevat aiempia löydöksiä sydän- ja verisuonitautien yleisyydestä iNPH-potilailla (Mirzayan ym. 2010, Leinonen ym. 2012, Koivisto ym. 2013). Tässä työssä käytiin samaa aineistoa kuin Leinosen ja Koiviston tutkimuksissa mutta samaa aineistoa käsittelevissä aiemmissa raporteissa ei kuitenkaan ole tarkasteltu vaskulaaritautien riskitekijöitä, kuten verenpainetautia, diabetesta ja obeSITEETTIA.

Tämän työn potilaiden sairastavuustiedot on koottu ainoastaan Kuopion yliopistollisen sairaalan sairauskertomustiedoista. Kansaneläkelaitoksen lääketietokanta yhdessä ikä- ja sukupuolivakioitujen verrokkien kanssa voisi tarkentaa ja varmentaa tässä työssä esitettyjä sairastavuustietoja. Koska kohonneen verenpaineen tiedetään liittyvän olennaisesti tyyppin 2 diabeteksen syntymiseen ja se voi mahdollisesti olla myös iNPH:n riskitekijä, voisi jatkossa kannattaa tehdä pitkittäistutkimus syy-seuraussuhteen arvioimiseksi.

LÄHTEET

ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1575-85.

American Heart Association (2011): Heart Disease and Stroke Statistics 2011 Update: A Report From the American Heart Association s.45

Bergsneider M, Black BM, Klinge P, Marmarou A, Relkin N (2005) Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 57:29-39.

Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Jr. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*. 2004;292:2495-9.

Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.

Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, Huikuri H, Nieminen M, Peuhkurinen K (toim.). *Kardiologia*, kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2000.

Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA*. 2000;284: 2901-2906.

Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585.

Karvonen MJ, Kimura N, Mohacek I, Nedeljkovic S, Puddu V, Punsar S, Taylor HL, Conti S, Kromhout D, Toshima H. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54.

Kaste M, Hernesniemi J, Järvinen A, Kotila M, Lepäntalo M, Lindsberg P, Palomäki H, Roine RO, Sivenius J. Aivoverenkiertohäiriöt, s. 271-331, kirjassa Neurologia, toim. S Soinila ym. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2010 .

Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, Ueki O, Nishio Y, Ishii K, Kawaguchi T, Ishikawa M, Takeda M. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery, J Neurol Sci. 2013 May 15;328(1-2)

Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F,

Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang K-Y, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. N Engl J Med. 1993;328:313-8. Lancet 1999;353:89-92.

Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, Rummukainen J, Sutela A, Vanninen R, Jääskeläinen JE, Soininen H, Alafuzoff I (2012) Post-mortem findings in 10 patients with presumed normal-pressure hydrocephalus and review of the literature. Neuropathology and Applied Neurobiology, 38(1):72-86.

Leinonen V, Koivisto AM, Savolainen S, Rummukainen J, Tamminen JN, Tillgren T, Vainikka S, Pyykkö OT, Mölsä J, Fraunberg M, Pirttilä T, Jääskeläinen JE, Soininen H, Rinne J, Alafuzoff I (2010) Amyloid and tau proteins in cortical brain biopsy and Alzheimer's disease. Annals of Neurology, 68(4):446-53

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. Lancet. 1999 Jan 9;353(9147):89-92.

Markus Mäkinen, Olli Carpén, Veli-Matti Kosma, Veli-Pekka Lehto, Timo Paavonen, Frej Stenbäck (toim.)

McGill HC Jr. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. Lab Invest 1968;18:465-7.

Mirzayan MJ, Luetjens G, Borremans JJ, Regel JP, Krauss JK. Extended long-term (> 5 years) outcome of cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2010 Aug;67(2):295-301

Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH Jr, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke*. 2006;37:2493-2498.

Richard Doll, Richard Peto, Jillian Boreham, Isabelle Sutherland
Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors (2004)
BMJ 2004;328:1519

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, Carnethon MR, Dai S, de Simone G, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Greenlund KJ, Hailpern SM, Heit JA, Ho PM, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McDermott MM, Meigs JB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Rosamond WD, Sorlie PD, Stafford RS, Turan TN, Turner MB, Wong ND, Wylie-Rosett J. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):e426.

Rory Collins, Jane Armitage, Sarah Parish, Peter Sleight, Richard Peto. Heart Protection Study, *The Lancet*, Volume 361, Issue 9356, Pages 529-530, 8 February 2003

Savolainen S, Leinonen V, Koivisto A. Hydrokefaalinen dementia. Kirjassa: Erkinjuntti T, Rinne J, Soininen H(toim.) Muistisairaudet. Duodecim 2010 s. 185-190.

Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284:311-8.

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, Tilasto- ja indikaattoripankki SOTKANet 2005-2013.
Vierailtu 29.5.2013

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation*. 2002;106:3143.

van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Magelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the World. *N Engl J Med*. 2000;342:1-8.

Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2003;290:1049-1056.

Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham Experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-1872.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.